

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	23. Januar 2018
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat (Psoriasis vulgaris) Nr. 573, A17-49, Version 1.0, Stand 22.12.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Psoriasis ist eine chronische, rezidivierende, entzündliche Erkrankung, die sich auf der Haut und/oder in den Gelenken manifestiert. Die Prävalenz der Psoriasis variiert zwischen 0,5 % und 4,6 %, in westlichen Ländern liegt sie bei etwa 1,5–2 % (1). Im Deutschen Nationalen Psoriasisprogramm wurde eine 1-Jahres-Prävalenz von 2,5 % der Gesamtbevölkerung und 0,7 % der Kinder berichtet, sodass etwa 2 Mio. Menschen, davon ca. 350.000 Kinder, in Deutschland an Psoriasis erkrankt sind (2).</p> <p>Die Psoriasis tritt in verschiedenen klinischen Varianten mit teilweise unterschiedlichen Verlaufsformen auf: Psoriasis vulgaris, Psoriasis pustulosa, Psoriasis arthropathica und Psoriasis erythrodermica. Die Psoriasis vulgaris (auch Plaque-Psoriasis) ist die häufigste Form mit etwa 80–90 % aller Erkrankungen (3).</p> <p>Die klinische Ausprägung der Psoriasis ist variabel, sodass sich die Auswahl der Therapie individuell nach dem Schweregrad, den Komorbiditäten und den Patientenpräferenzen richtet. Das Ziel der Behandlung sind die Symptomkontrolle und Verringerung der betroffenen Körperoberfläche sowie die langfristige Modulation der Erkrankung und die Verbesserung der Lebensqualität (2).</p> <p>Zur Verfügung stehen topische Therapien, die häufig ausreichend sind, aber auch Phototherapie und systemische Pharmakotherapie ggf. mit Biologika. Zur topischen Behandlung werden Kortikosteroide, Retinoide Salicylsäure, kutane Zubereitungen mit Harnstoff, Steinkohlenteer oder Dithranol, Vitamin-D3-Analoga (Calcipotriol, Calcitriol, Tacalcitol) und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) eingesetzt (4).</p> <p>Zur systemischen Behandlung werden Kortikosteroide, Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin A, Retinoide (Acitretin), die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Infliximab und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab und Brodalumab sowie der PDE-Antagonist Apremilast eingesetzt (4).</p> <p>Dimethylfumarat wurde 2017 zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen (5). Die entzündungshemmenden und immunmodulierenden Wirkungen von Dimethylfumarat und seinem wirksamen Metaboliten Monomethylfumarat sind nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass die Wirkung auf der Wechselwirkung mit dem intrazellulär reduzierten Glutathion von Zellen beruht, die direkt mit der Pathogenese der Psoriasis zusammenhängen. Dadurch werden die Translokation in den Nukleus und die transkriptionelle Aktivität des nukleären Transkriptionsfaktors NF-κB (NF-κB = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) gehemmt. Der immunmodulatorische Effekt bedingt eine Verschiebung im Profil der T-Helferzellen, sodass die Produktion inflammatorischer Zytokine vermindert, die Keratinozytenproliferation gehemmt und das Entzündungsinfiltrat in den psoriatischen Plaques verringert werden sollen (5).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung sind in der Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat des G-BA</p> <table border="1" data-bbox="297 687 1247 1054"> <thead> <tr> <th data-bbox="297 687 412 754">Frage- stellung</th> <th data-bbox="412 687 857 754">Indikation</th> <th data-bbox="857 687 1247 754">Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="297 754 412 850">1</td> <td data-bbox="412 754 857 850">erwachsene Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen^b</td> <td data-bbox="857 754 1247 850">Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab^c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 850 412 1054">2</td> <td data-bbox="412 850 857 1054">erwachsene Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt^d</td> <td data-bbox="857 850 1247 1054">Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab^{c,e}</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patienten.</p> <p>c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>d: Nachfolgend wird im Text folgende Bezeichnung für diese Fragestellung verwendet: erwachsene Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p> <p>e: Zusätzlich benennt der pharmazeutische Unternehmer Etanercept als ZVT. Dieser Erweiterung wird nicht gefolgt.</p> <p>PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	1	erwachsene Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab^c	2	erwachsene Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^d	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab^{c,e}	
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a									
1	erwachsene Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab^c									
2	erwachsene Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^d	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab^{c,e}									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 10	<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) gibt an, dass keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat zur Verfügung stehen, die geeignet wären, einen Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V nachzuweisen. Im vorgelegten Dossier wurde vom pU jedoch als Evidenz die zulassungsrelevante Studie BRIDGE dargestellt, um den medizinischen Nutzen von Dimethylfumarat darzulegen. Dazu definiert der pU folgende Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung: Teilpopulation A Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien? • Fragestellung: Teilpopulation B Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Dimethylfumarat im Vergleich zur ZVT Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Etanercept oder Secukinumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien? 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 3A, 3.1.2., S. 9 ff.</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt. Abweichend davon nimmt der pU Etanercept als weiteren Wirkstoff in die ZVT für Teilpopulation B auf und begründet dies ausführlich im Modul 3A Abschnitt 3.1.2. des Dossiers.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die Unterteilung der Fragestellungen sowie die Bestimmung der ZVT durch den G-BA nachvollziehbar und entsprechen den Empfehlungen der europäischen S3-Leitlinie von 2015 mit dem Update von 2017 zu Secukinumab und Apremilast (6;7).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ entsprechen die getroffene Auswahl der ZVT sowie die Unterteilung in die beiden Fragestellungen 1 und 2 dem Stand der Wissenschaft und den aktuellen Empfehlungen der europäischen Leitlinie von 2015 mit dem Update von 2017, die die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab für die Second-line-Therapie empfiehlt, falls eine Phototherapie oder konventionelle systemische Therapien versagt haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (4;6).</p> <p>Die europäische S3-Leitlinie nennt zwar auch Etanercept für die Second-line-Therapie, falls eine Phototherapie oder konventionelle systemische Therapien versagt haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden (6). Etanercept ist aber anderen Biologika in dieser Indikation unterlegen. Die Wirksamkeit von Etanercept bei Psoriasis vulgaris gilt in der Second-line-Therapie als begrenzt (ca. 50 % Ansprechrate für PASI-75; Verbesserung des PASI(Psoriasis Area and Severity Index)-Scores von 75 % oder mehr im Vergleich zur Baseline) und im Vergleich zu den anderen monoklonalen Antikörpern Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab als geringer (70–80 % Ansprechrate für PASI-75) (3;8;9). Darauf hat die AkdÄ bereits in der Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Ixekizumab vom 22. Juni 2017 hingewiesen (10). Der Verzicht des G-BA</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf Etanercept als ZVT ist somit aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar.</p> <p>Das Update der europäischen S3-Leitlinie nennt 2017 (4) auch (mit abgeschwächter Empfehlung) Apremilast als Zweitlinientherapie, weist aber auf die fehlenden Vorteile gegenüber Etanercept und das problematische Verträglichkeitsprofil hin. Für Apremilast hat der G-BA 2015 keinen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab, Infliximab oder Ustekinumab in der Zweitlinientherapie bei Psoriasis vulgaris ermittelt (11). Auch der Verzicht des G-BA auf Apremilast als ZVT ist somit aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar.</p> <p>Bei Betrachtung der Gesamtevidenz zu Dimethylfumarat und Fumarsäureestern zeigen sich deutliche Hinweise dafür, dass beide zumindest den Interleukin-Antagonisten Secukinumab und Ixekizumab deutlich unterlegen sind, wenn eine systemische Therapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris notwendig ist (10;12). Der G-BA nennt Fumarsäureester dagegen bei der ZVT für Fragestellung 1 in gleicher Reihe mit Secukinumab (wie auch Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA).</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 16</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 10, 41 ff.</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU legt für beide Fragestellungen keine relevanten direkten oder indirekten Vergleiche von Dimethylfumarat mit der ZVT vor. Er stellt die BRIDGE-Studie (13) zwar dar, schätzt sie aber für die vorliegende Nutzenbewertung selbst als nicht relevant ein, da die Beobachtungsdauer lediglich 16 statt der geforderten mindestens 24 Wochen beträgt. Außerdem hält er sie wegen des Designs einer Prüfung auf Nichtunterlegenheit nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Der pU hält jedoch die BRIDGE-Studie für geeignet, um den „medizinischen Nutzen“ von Dimethylfumarat darzulegen, und stellt sie im Dossier für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Dimethylfumarat dar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 41 ff.	Die BRIDGE-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, dreiarmlige, Studie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die mit Dimethylfumarat vs. Fumarsäureester vs. Placebo im Verhältnis 2:2:1 behandelt wurden.	
	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris ohne vorherige systemische Therapie (entspricht Fragestellung 1) oder mit systemischer Vorbehandlung (entspricht Fragestellung 2). Gemäß ZVT (Fumarsäureester für Fragestellung 1) könnte somit grundsätzlich die Teilpopulation der Studie ohne Vorbehandlung mit systemischen Therapien für die Nutzenbewertung von Dimethylfumarat relevant sein.</p> <p>Die eingeschlossenen Patienten waren vorbehandelt mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX: 7,2–13,8 % • Ciclosporin: 2,8–5,8 % • Fumarsäureester: 2,9–3,9 % • Acitretin: 2,9–6,6 % • Apremilast: 0–0,4 % • Interleukin-Hemmer: 1,4–2,5 % • TNF-α-Inhibitoren: 0–2,1 % • PUVA: 26,9–31,4 % <p>Aus der Originalpublikation (13) und auch aus den im Modul 4A vorgelegten Daten ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten überhaupt einer systemischen Therapie bedurften und (selbst wenn dies für alle zutreffend sein</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 43	<p>sollte) wie viele Patienten insgesamt mindestens eine systemische Vortherapie erhielten, weil sie eine andere systemische Therapie nicht vertragen hatten. Entsprechende Subgruppenanalysen dazu werden weder in der Originalpublikation (13) noch vom pU in dem vorgelegten Dossier präsentiert.</p> <p>Des Weiteren war ein Einschlusskriterium ein PASI-Score > 10, im Mittel lag er bei den eingeschlossenen Patienten bei 16. Bei 17 % der Patienten im Dimethylfumarat-Arm war der PASI-Score bereits zum Studienbeginn über 20 als Kriterium für eine schwere Psoriasis.</p> <p>Moderate Psoriasis lag bei 60,1–60,7 % der Patienten vor, moderate bis schwere bei 34,4–37,4 % und schwere bei 2,3–5,5 % (13).</p> <p>37,1 % bzw. 38,5 % der Patienten unter Dimethylfumarat bzw. Fumarsäureester brachen die Therapie vorzeitig ab; die Überlegenheit versus Placebo beträgt beim PASI-75 nur 22,3 % bzw. 25 %. Damit sind die statistischen Annahmen für den Test auf Nichtunterlegenheit methodisch nicht ausreichend erfüllt.</p>	
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Als primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Rate an Patienten definiert, die PASI-75 und zusätzlich einen PGA-Score (Physician's Global Assessment) von 0 oder 1 (komplette/weitgehende Remission) nach 16 Wochen erreicht haben. Bezüglich des Endpunkts wurde ein Test auf Überlegenheit von Dimethylfumarat versus Placebo und auf Nichtunterlegenheit von Dimethylfumarat versus Fumarsäureester durchgeführt. Die Toleranzgrenze bezüglich der Ansprechraten (PASI-75) für Nichtunterlegenheit wurde als 15 % unter Annahme einer Überlegenheit versus Placebo von 40 % und Abbruchrate von 15 % definiert (13).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 51 ff.	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: keine Angabe • Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> ○ PASI-75 nach 16 Wochen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimethylfumarat: 37,5 % ▪ Fumarsäureester: 40,3 % ▪ Placebo: 15,3 % ○ Physician's Global Assessment (PGA) 0–1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimethylfumarat: 33,0 % ▪ Fumarsäureester: 37,4 % ▪ Placebo: 13,0 % • gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ): <ul style="list-style-type: none"> ○ Dermatology Life Quality Index (DLQI): Änderung im Vergleich zum Ausgangswert (Standardabweichung, SD) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimethylfumarat: –6,04 (SD 7,53) ▪ Fumarsäureester: –5,66 (SD 8,44) ▪ Placebo: –2,14 (SD 6,47) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
Dossier pU, Modul 4A, S. 83 ff.	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> unerwünschte Ereignisse (UE) (13): <table border="1" data-bbox="295 475 1256 1321"> <thead> <tr> <th>UE</th> <th>Dimethylfumarat n = 279 (%)</th> <th>Fumarsäureester n = 283 (%)</th> <th>Placebo n = 137 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit mindestens einem UE</td> <td>234 (83,9)</td> <td>238 (84,1)</td> <td>82 (59,9)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td>108 (38,7)</td> <td>113 (39,9)</td> <td>23 (16,8)</td> </tr> <tr> <td>Oberbauchschmerzen</td> <td>56 (20,1)</td> <td>64 (22,6)</td> <td>11 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>Abdominalschmerzen</td> <td>55 (19,7)</td> <td>45 (15,9)</td> <td>7 (5,1)</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit</td> <td>30 (10,8)</td> <td>24 (8,5)</td> <td>5 (3,6)</td> </tr> <tr> <td>Flatulenz</td> <td>15 (5,4)</td> <td>16 (5,7)</td> <td>7 (5,1)</td> </tr> <tr> <td>Erbrechen</td> <td>13 (4,7)</td> <td>19 (6,7)</td> <td>2 (1,5)</td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>24 (8,6)</td> <td>28 (9,9)</td> <td>15 (10,9)</td> </tr> <tr> <td>Erythem</td> <td>27 (9,7)</td> <td>23 (8,1)</td> <td>3 (2,2)</td> </tr> <tr> <td>Brennen der Haut</td> <td>22 (7,9)</td> <td>20 (7,1)</td> <td>3 (2,2)</td> </tr> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td>18 (6,5)</td> <td>23 (8,1)</td> <td>13 (9,5)</td> </tr> <tr> <td>Flush</td> <td>51 (18,3)</td> <td>46 (16,3)</td> <td>2 (1,5)</td> </tr> <tr> <td>Lymphopenie</td> <td>28 (10,0)</td> <td>30 (10,6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Eosinophilie</td> <td>25 (9,0)</td> <td>17 (6,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen</td> <td>23 (8,2)</td> <td>23 (8,1)</td> <td>14 (10,2)</td> </tr> </tbody> </table>	UE	Dimethylfumarat n = 279 (%)	Fumarsäureester n = 283 (%)	Placebo n = 137 (%)	Patienten mit mindestens einem UE	234 (83,9)	238 (84,1)	82 (59,9)	Diarrhoe	108 (38,7)	113 (39,9)	23 (16,8)	Oberbauchschmerzen	56 (20,1)	64 (22,6)	11 (8,0)	Abdominalschmerzen	55 (19,7)	45 (15,9)	7 (5,1)	Übelkeit	30 (10,8)	24 (8,5)	5 (3,6)	Flatulenz	15 (5,4)	16 (5,7)	7 (5,1)	Erbrechen	13 (4,7)	19 (6,7)	2 (1,5)	Pruritus	24 (8,6)	28 (9,9)	15 (10,9)	Erythem	27 (9,7)	23 (8,1)	3 (2,2)	Brennen der Haut	22 (7,9)	20 (7,1)	3 (2,2)	Nasopharyngitis	18 (6,5)	23 (8,1)	13 (9,5)	Flush	51 (18,3)	46 (16,3)	2 (1,5)	Lymphopenie	28 (10,0)	30 (10,6)	0	Eosinophilie	25 (9,0)	17 (6,0)	0	Kopfschmerzen	23 (8,2)	23 (8,1)	14 (10,2)	
UE	Dimethylfumarat n = 279 (%)	Fumarsäureester n = 283 (%)	Placebo n = 137 (%)																																																															
Patienten mit mindestens einem UE	234 (83,9)	238 (84,1)	82 (59,9)																																																															
Diarrhoe	108 (38,7)	113 (39,9)	23 (16,8)																																																															
Oberbauchschmerzen	56 (20,1)	64 (22,6)	11 (8,0)																																																															
Abdominalschmerzen	55 (19,7)	45 (15,9)	7 (5,1)																																																															
Übelkeit	30 (10,8)	24 (8,5)	5 (3,6)																																																															
Flatulenz	15 (5,4)	16 (5,7)	7 (5,1)																																																															
Erbrechen	13 (4,7)	19 (6,7)	2 (1,5)																																																															
Pruritus	24 (8,6)	28 (9,9)	15 (10,9)																																																															
Erythem	27 (9,7)	23 (8,1)	3 (2,2)																																																															
Brennen der Haut	22 (7,9)	20 (7,1)	3 (2,2)																																																															
Nasopharyngitis	18 (6,5)	23 (8,1)	13 (9,5)																																																															
Flush	51 (18,3)	46 (16,3)	2 (1,5)																																																															
Lymphopenie	28 (10,0)	30 (10,6)	0																																																															
Eosinophilie	25 (9,0)	17 (6,0)	0																																																															
Kopfschmerzen	23 (8,2)	23 (8,1)	14 (10,2)																																																															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 83</p>	<ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (sUE). insgesamt 23 sUE bei 22 Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ Dimethylfumarat: 3,2 % ○ Fumarsäureester: 2,8 % ○ Placebo: 3,6 % • spezifische UE (13) <ul style="list-style-type: none"> ○ absolute Abnahme der Lymphozyten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimethylfumarat: 0,52 x 10⁹ pro Liter ▪ Fumarsäureester: 0,52 x 10⁹ pro Liter ▪ Placebo: 0,08 x 10⁹ pro Liter ○ absolute Abnahme der Leukozyten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimethylfumarat: 0,73 x 10⁹ pro Liter ▪ Fumarsäureester: 0,69 x 10⁹ pro Liter ▪ Placebo: 0,04 x 10⁹ pro Liter ○ Lymphozyten unter 0,7 x 10⁹ pro Liter <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimethylfumarat: 7,9 % ▪ Fumarsäureester: 7,4 % ▪ Placebo: 0,7 % • Therapieabbruch aufgrund von UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Dimethylfumarat: 24,0 % ○ Fumarsäureester: 24,4 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 0,7 % ● Todesfälle: ein sUE mit Todesfolge im Fumarsäureester-Arm 	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Ein Zusatznutzen für Dimethylfumarat bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT kann aus den verfügbaren Daten weder für Patienten, die einer systemischen Therapie bedürfen (und noch keine bekommen haben) abgeleitet werden noch für Patienten, die einer systemischen Therapie bedürfen und bereits eine andere systemische Therapie nicht vertragen haben. Grund dafür ist das Fehlen entsprechender direkter oder indirekter Vergleichsstudien.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, dass der Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zur ZVT nicht belegt ist.</p> <p>Durch die BRIDGE-Studie wurde allerdings erstmals ausreichend valide dargestellt, dass Dimethylfumarat und Fumarsäureester bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris eine Wirksamkeit besitzen und – wenngleich eine Nichtunterlegenheit methodisch nicht ausreichend valide belegt wurde – wohl von der Wirksamkeit und Verträglichkeit als gleichwertig einzuschätzen sind.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u> Zusammenfassend bewertet die AkdÄ die einzelnen Fragestellungen folgendermaßen.</p> <p>Fragestellung 1 Ein Zusatznutzen ist im Vergleich zur ZVT für Patienten mit mittelschwer-er bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, nicht belegt.</p> <p>Fragestellung 2 Ein Zusatznutzen ist im Vergleich zur ZVT für Patienten mit mittelschwe-er bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Thera-pien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzu-reichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Nevitt GJ, Hutchinson PE: Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol 1996; 135: 533-537.
2. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A et al.: The german national program on psoriasis health care 2005-2015: results and experiences. Arch Dermatol Res 2016; 308: 389-400.
3. Boehncke WH, Schon MP: Psoriasis. Lancet 2015; 386: 983-994.
4. Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al.: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris (Update 2017): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf (letzter Zugriff: 12. Januar 2018). AWMF-Registernummer: 013/001, Oktober 2017.
5. Almirall S. A.: Fachinformation "Skilarence 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten". Stand: Juni 2017.

6. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al.: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 2277-2294.
7. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al.: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - update apremilast and secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31: 1951-1963.
8. Mrowietz U, Reich K: Psoriasis - new insights into pathogenesis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 11-18, quiz 19.
9. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G et al.: Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2014; 170: 274-303.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Ixekizumab, Nr. 514, A17-07, Version 1.0, Stand: 30. Mai 2017: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ixekizumab/Ixekizumab-EB.pdf> (letzter Zugriff: 22.01.2018). Berlin, 22. Juni 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Apremilast:
https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=724b0ca82eff3011307a58be4cbf1819&fts_search_list.destHistoryId=06366&fts_search_list.selected=430056a3912f39eb&state.filename=BAanz%20AT%2012.10.2015%20B2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 12. Oktober 2015.
12. Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M et al.: Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. Br J Dermatol 2017; 177: 1024-1032.
13. Mrowietz U, Szepletowski JC, Loewe R et al.: Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm((R)) - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol 2017; 176: 615-623.